

Physiologische exokrine Untersuchungen am isolierten Pankreas

von

Kurt D. Reising

aus

Augsburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548610_0074

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Physiologische exokrine Untersuchungen am isolierten Pankreas

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Kurt D. Reising
aus
Augsburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. H. Bünte

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.7.1972

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	Seite
<u>EINFÜHRUNG</u>	6
<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	7
1. Versuchseinteilung	7
2. Operationsbericht	7
3. Perfusionsapparatur	8
4. Perfusionslösung	10
5. Pharmakologische Beeinflussung	11
6. Versuchsverlauf	12
7. Meßgrößen und Nachweismethoden	13
<u>VERSUCHSERGEBNISSE</u>	14
I. Verhalten des Perfusionssystems	14
II. Duodenalsaft	15
1. Aspekt	15
2. Produktion nach Sekretin- und Pankreozyminreiz	15
3. Veränderung des pH-Wertes nach Sekretin- und Pankreozyminreiz	16

	Seite
III. Amylaseaktivität	17
1. Duodenalsaft	17
a) nach Stimulierung mit Sekretin	17
b) nach Stimulierung mit Pankreozymin	18
c) Zusammenhang zwischen i.v.- Glucosebelastung und Amy- lasekonzentration	18
2. Serum	19
a) nach Stimulierung mit Sekretin	19
b) nach Stimulierung mit Pankreozymin	20
 <u>DISKUSSION</u>	 21
 <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	 29
 <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	 32

E I N F Ü H R U N G

=====

Die Schwierigkeiten der Organtransplantation liegen nicht nur allein in der immunologischen Abstoßungsreaktion des Empfängerorganismus, sondern auch in der Verhütung ischämischer Schäden in der Zeit zwischen Tod des Spenders und Wiederdurchblutung des Transplantats im Empfänger. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für die einzelnen Organe geeignete Konservierungsverfahren zu entwickeln und ihr Verhalten außerhalb des Organismus zu studieren. Über das Pankreas ist in dieser Hinsicht noch relativ wenig bekannt.

In diesem Zusammenhang wird in der vorliegenden Arbeit versucht, das Pankreas unter möglichst physiologischen Bedingungen zu perfundieren und seine exokrine Funktion als isoliertes und denerviertes Organ zu überprüfen. Außerdem erscheint es uns wichtig, die Problematik der Pankreasperfusion aufzuzeigen und die Veränderungen des Organs während der Perfusion zu beschreiben.

M A T E R I A L U N D M E T H O D I K
=====

1. Versuchseinteilung

- a) Es werden 24 Pankreas-Duodenum-Präparate (Gewicht: 100-150 g) von Bastard- und reinrassigen Hunden beiderlei Geschlechts (mittleres Körpergewicht: 20 kg) perfundiert.
- b) Die Versuche werden hinsichtlich der alpha-Amylase-aktivitätserhöhung nach unterschiedlichen Reizen in 3 Gruppen eingeteilt:

Gruppe I : Sekretinreiz

Gruppe II : Pankreozyminreiz

Gruppe III: Glucosebelastung

2. Operationsbericht

- a) Die Versuchstiere werden mit Pentobarbital anaesthetisiert, intubiert und durch einen mechanischen Respi-
rator mit normaler Raumluft beatmet.
- b) Mediane Laparotomie; Freipräparierung des Pylorus mit Ligatur der A. gastrica dextra und gastroepi-
ploica dextra; pylorusnahe Durchtrennung des An-
trums; Resektion des Omentum majus; Durchtrennung
des Duodenums in Höhe des Treitzschen Bandes;
Ligatur und Durchtrennung der A. pancreaticodu-
denalis inf.; pankreasnahe Durchtrennung des Meso-

duodenum, schrittweise und vorsichtige Mobilisierung des Duodenum mit anhaftendem Pankreas; Aufsuchen und Markierung der A. gastroduodenalis; Durchtrennung des Pankreasschwanzes einschließlich A. und V. lienalis; Durchtrennung der V. mesenterica sup.; Durchtrennung des Lig. hepatoduodenale einschließlich V. portae, Ductus choledochus und A. hepatica propria; schließlich Durchtrennung der A. gastroduodenalis, Mobilisierung und Entnahme des Präparates.

- c) A. gastroduodenalis und V. portae oder V. mesenterica sup. werden kanüliert; das Präparat wird mit Ringerlösung durchströmt, gespült und das Gefäßsystem auf Durchgängigkeit geprüft; vor der Durchtrennung der Hauptgefäße wird die Aorta abdominalis punktiert und 250-500 ml Blut entnommen.

3. Perfusionsapparatur

Als Perfusionsgerät dient uns die von HUSEMANN (15) verwendete Apparatur in einer modifizierten Form, bestehend aus:

1. Oxygenator (bubble oxyg.)
2. Arterieller Schenkel
3. Pumpe
4. Filter
5. Thermoelement
6. Druckmeßgerät
7. Heatexchanger mit elektr. Aggregat
8. Perfusionsbecken
9. Sammelgefäß für Duodenalsaft
10. Thermostat für Beckenwasser
11. Venöser Schenkel

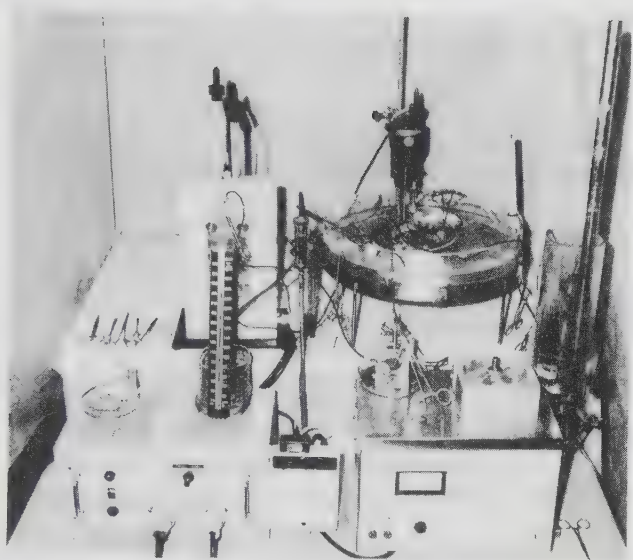


Abb. 1

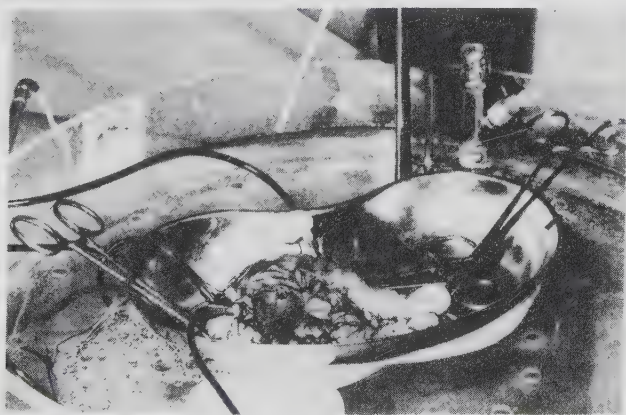


Abb. 2

Diese Perfusionsapparatur ist ein sog. offenes System; der Oxygenator dient zugleich als Perfusatre-servoir; die Pumpe arbeitet in einem Bereich von 0-20 U/min; das Thermoelement mißt die Perfusatemperatur mittels einer Sonde unmittelbar vor Einfluß in das Präparat. Als Verbindungsstücke werden Poly-äthylenschläuche von 3 mm Ø verwendet (siehe Abb. 1 und 2).

4. Perfusionslösung

- a) Für eine normotherme Perfusion verwenden wir folgende Zusammensetzung:

50 % heparinisiertes autologes Frischblut
50 % Haemacel (3,5 % Gelatine mit einem mittleren Molekulargewicht von 35 000)¹

- b) Die Menge der im gesamten System befindlichen Perfusionslösung wird so niedrig wie möglich gehalten (ca. 250-300 ml). Das System wird etwa 1 Stunde vor Perfusionsbeginn mit Haemacel aufgefüllt und in Betrieb gesetzt, um die entsprechende Perfusionstemperatur und Oxygenierung zu erreichen.

¹Behringwerke AG, Marburg/Lahn

5. Pharmakologische Beeinflussung

a) Der Perfusionslösung werden folgende Pharmaka zugesetzt:

- 1) 200 000 E Penicillin pro Liter Perfusat (2)
- 2) 5 ml Pufferlösung (Tris steril)¹
- 3) 2 ml einer 12,81 %igen Kaliumlactat-Lösung²
- 4) 2 x 2 ml einer 50 %igen Glucoselösung in 2 Stunden Abstand (2)
- 5) KHCO_3 ad pH 7,4
- 6) Silicone Defoamer³ zur Entschäumung des Blutes

b) Zur Überwindung des Gefäßwiderstandes und damit Herabsetzung des erhöhten Blutdruckes verwenden wir:

- 1) Xantinol-Nikotinat (Complamin⁴)
- 2) Dihydroergotamin (Hydergin⁵)
- 3) Reserpin (Serpasil⁶)

c) Zur Heparinisierung des Blutes dient Liquemin-Roche.

b) Die exkretorische Funktion des Pankreas wird beeinflusst durch:

- 1) Sekretin⁷
- 2) Pankreozymin⁷

¹Dr. E. Fresenius KG

²Salvia-Werk GmbH, Homberg (Saar)

³Dow Corning Corp., Midland, Mich., USA

⁴Fa. Johann A. Wülfig, Düsseldorf

⁵Sandoz AG, Nürnberg

⁶Sandoz AG, Nürnberg

⁷Boots Pure Drug Comp., Ltd., Nottingham, England

6. Versuchsverlauf

- a) Die Ischämiezeit (von der Unterbindung der A. gastroduodenalis bis zum Beginn der Durchströmung am Perfusionsgerät) beträgt im Mittel 20 Minuten. Davon entfallen durchschnittlich 5 Minuten auf die Zeit der "warmen Ischämie" (von der Ligatur der zuführenden Arterie bis zur Spülung mit Ringerlösung) (22, 16).

Bei diesen kurzen Zeiten ist eine vasculäre oder parenchymale Schädigung des Organs unwahrscheinlich, zumal mit kalter Ringerlösung gespült wird (17).

- b) Die durchschnittliche Perfusionsdauer beträgt 3 Stunden und 50 Minuten (Maximum: 6 Stunden; Minimum: 3 Stunden).
- c) Im Zeitabstand von 20 Minuten werden aus dem venösen Schenkel des Perfusionssystems 10 ml Blut für die Analysen entnommen. Ebenso wird die Pankreas-Duodenalsaftproduktion alle 20-30 Minuten gemessen und analysiert.

Etwa 90 Minuten nach Perfusionsbeginn werden die Belastungen mit jeweils 3 I.U./kg Körpergewicht Sekretin bzw. Pankreozymin durchgeführt.

- d) Die Temperatur des Präparates, der pH des Perfusats und der Druck im arteriellen Schenkel werden laufend kontrolliert und auskorrigiert.

Die Veränderungen des Duodenum-Pankreas-Präparates und des Duodenalsaftes während des Versuches werden genau beobachtet und mit in das Protokoll aufgenommen.

7, Meßgrößen und Nachweismethoden

- a) Die Meßgröße für den Duodenalsaft lautet: ml/min.
- b) Als Meßgröße für die alpha-Amylase werden Internationale Einheiten = I.U./1000 ml gewählt ; (20,7 Internationale Einheiten entsprechen 1 herkömmlichen Somogy-Einheit).

Der besseren Übersicht halber wird in den Diagrammen der Amylaseaktivitätsanstieg nach der Stimulierung mit Sekretin bzw. Pankreozymin in % des Mittelwertes der dem Reiz vorausgegangenen Amylasewerte angegeben; der Mittelwert entspricht dabei 100 %.

- c) Der pH-Wert von Serum und Duodenalsaft wird mit einem elektrischen pH-Meter bestimmt.
- d) Die quantitative Bestimmung der alpha-Amylase wird photometrisch durchgeführt¹. Prinzip: Amylase baut Stärke zu niedermolekularen Bausteinen ab, die im Gegensatz zu Stärke mit Jod keine Blaufärbung ergeben. Die Intensität dieses Farbstoffes ist demnach abhängig von der nach dem Abbau noch vorhandenen Stärkemenge und die Abnahme der Farbtiefe somit ein Maß für die Enzymaktivität.

¹Chem. Fabrik Schweizerhall GmbH, Lörrach (Wdl.)

VERSUCHSERGEBNISSE

=====

I. Perfusionssystem

Wenige Minuten nach Perfusionsbeginn stellt sich eine rege Darmperistaltik mit einer Frequenz von 3 - 8 Kontraktionen pro Min. (16) ein. Frequenz und Intensität nehmen im Laufe des Versuchs ab; nach durchschnittlich 140 min. ist eine Kontraktion nur noch auf einen mechanischen Reiz hin auslösbar.

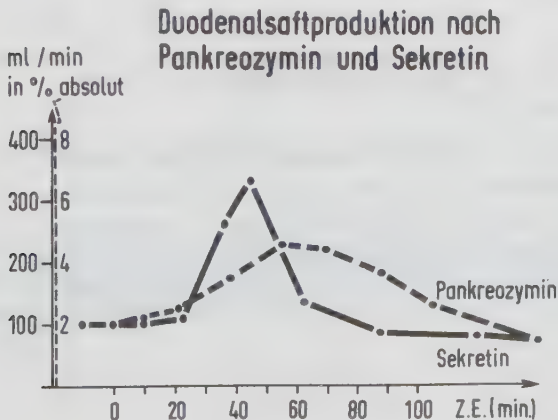
In der Mehrzahl der Fälle weist das Präparat am Ende des Versuchs eine starke ödematöse Schwellung auf; sie ist häufig mit einer hämorrhagischen Infiltration kombiniert; der venöse Rückfluß ist dabei stark reduziert. Bei 8 Versuchen sind Ödem und/oder Hämorrhagie schon in frühen Versuchsphasen zu beobachten; all diesen Fällen ist eine vorausgehende, kurz andauernde Blutdruckerhöhung gemeinsam. Eine überdurchschnittlich lange Ischämiezeit oder eine pH-Abhängigkeit ist in diesen Fällen nicht festzustellen.

Nach Belastung mit jeweils 2 ml 50 %iger Glucoselösung fällt bei 9 Versuchen eine Verminderung des arteriellen Mitteldrucks um durchschnittlich 38,2 mmHg auf; die Blutdruckamplitude bleibt dabei unverändert. Dieselbe Erscheinung ergibt sich in 5 Versuchen nach Gabe von 3 I.U. Sekretin/kg KG mit einer Reduzierung des arteriellen Mitteldrucks um durchschnittlich 33 mmHg. Dieselbe Menge Pankreozymin verursacht in 4 Fällen eine Verminderung des arteriellen Mitteldrucks um nur 20 mmHg.

II. Duodenalsaft

Es wird die Produktion eines klaren, gelblichen Duodenalsaftes während der ersten 30 - 60 min. bei insgesamt 16 Versuchen beobachtet; während des weiteren Versuchsablaufs verfärbt sich der Duodenalsaft rötlich, wird schließlich etwas zähflüssig und schleimig; gegen Ende der Perfusion ist er meist stark blutig und enthält zahlreiche Schleimhautfetzen. Bei 8 Versuchen tritt schon sehr viel früher ein blut- und mucosareicher Duodenalsaft in Erscheinung; sie stimmen weitgehend mit den Versuchen überein, die bereits in früheren Versuchsphasen Ödeme und Hämorrhagien aufweisen.

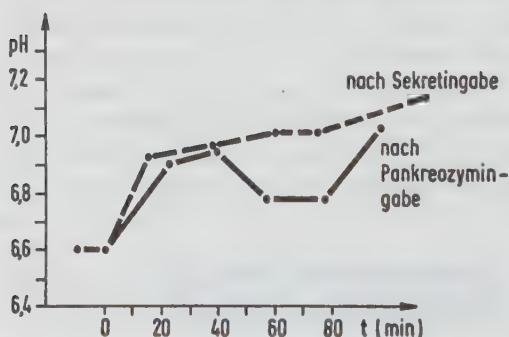
Die normale Duodenalsaftproduktion beträgt durchschnittlich 1,5 - 2,0 ml/min. Bei 8 Versuchen wird das Präparat mit jeweils 3 I.U./kg KG Sekretin stimuliert, 6 davon beantworten den Reiz mit einer deutlichen Erhöhung der Duodenalsaftproduktion; dieselbe Menge Pankreozymin löst bei allen von insgesamt 9 Versuchen eine gesteigerte Duodenalsaftproduktion aus.



Nach Sekretinreiz zeigt sich ein sprunghafter Anstieg der Duodenalsaftproduktion um 225 %; nach 90 min. ist die Sekretinwirkung abgeklungen. Im Gegensatz dazu steigt die Duodenalsaftproduktion nach einem Pankreozyminreiz sehr langsam an und erreicht nach 55 min. einen Gipfelwert, der nur 120 % über dem Ausgangswert liegt; die Pankreozyminwirkung ist erst nach 140 min. völlig abgeklungen.

Ebenso wird die Veränderung des pH-Wertes im Duodenalsaft nach Sekretin- oder Pankreozyminstimulierung registriert. Der durchschnittliche pH-Wert vor der Stimulierung beträgt etwa 6,6.

pH-Änderung im Duodenalsaft nach Pankreozymin und Sekretin



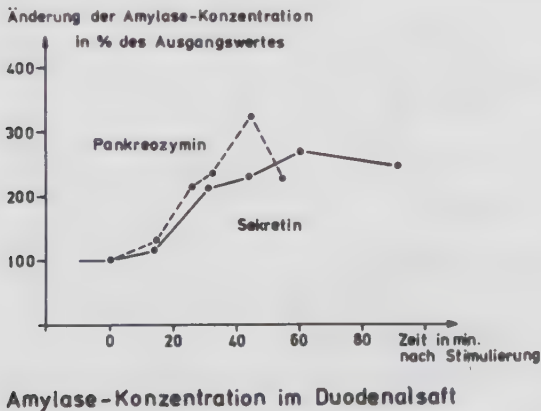
Nach Sekretingabe zeigt sich innerhalb 15 min. ein schneller Anstieg auf pH 6,93 und in weiteren 80 min. ein langsamer, linearer Anstieg auf pH 7,1. Nach Pankreozymingabe zeigt sich innerhalb 40 min. ein Anstieg des pH-Wertes auf 6,94 mit nachfolgendem Abfall

auf pH 6,78 während 20 min., nach insgesamt 80 min. stellt sich wieder ein langsamer Anstieg der pH-Werte ein.

III. Amylaseaktivität

1. Duodenalsaft

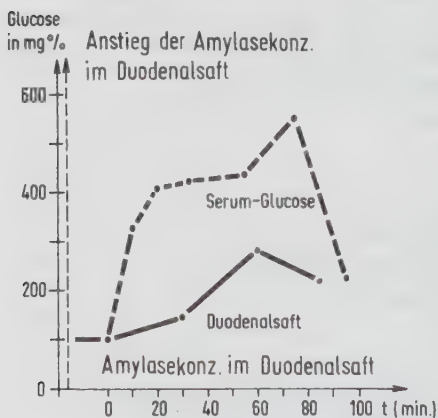
Bei allen insgesamt 7 Versuchen wird die Veränderung der Amylaseaktivität im Duodenalsaft nach Stimulierung mit 3 I.U. Sekretin/kg KG registriert; dieselbe Menge Pankreozymin verursacht bei 6 von insgesamt 8 Versuchen eine Veränderung der Amylaseaktivität.



Nach Stimulierung mit Sekretin zeigt sich ein Anstieg der Amylasekonzentration, der nach 60 min. 170 % des Ausgangswertes erreicht hat und anschließend langsam abfällt.

Im Gegensatz dazu steigt die Amylasekonzentration nach Stimulierung mit Pankreozymin schneller an; sie erreicht bereits nach 45 min. einen Wert der 225% über dem Ausgangswert liegt und anschließend wieder rasch abfällt.

Bei 5 Versuchen wird außerhalb der Reaktionsbereiche der Sekretin- bzw. Pankreozyminreize eine Belastung mit jeweils 2 ml 50 %iger Glucoselösung durchgeführt. Dabei werden in 4 Fällen erhöhte Amylasekonzentrationen im Duodenum festgestellt. Es entsteht ein langsamer



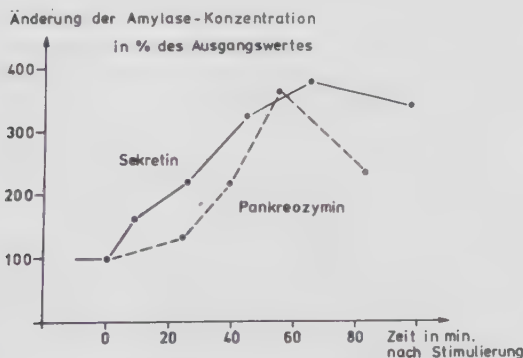
Zusammenhang zwischen i.v. Glucose
Belastung u. Amylasekonz. im
Duodenalsaft

Anstieg der Amylasekonzentration auf 180% des Ausgangswertes nach 60 min. mit ebenso langsamem, nachfolgen-

den Abfall. Es scheint also ein Zusammenhang zu bestehen zwischen Glucosebelastung und der Amylasekonzentration im Duodenum.

2. Serum

Analog zu den Messungen im Duodenalsaft wird die Veränderung der Amylasekonzentration auch im Serum registriert. Bei allen von insgesamt 6 Versuchen wird die Stimulierung durch Sekretin mit einer Zunahme der Amylaseaktivität beantwortet; dieselbe Erscheinung ist bei 6 von insgesamt 8 Versuchen nach Stimulierung mit Pankreozymin zu beobachten.



Amylase-Konzentration im Serum

Nach dem Sekretinreiz zeigt sich ein nahezu linearer Anstieg der Amylasekonzentration, die nach 65 min. mit 280 % des Ausgangswertes ihren Höhepunkt erreicht;

es folgt ein langsamer Abfall. Der Pankreozyminreiz verursacht innerhalb 55 min. eine Erhöhung der Amylasekonzentration um 265 % des Ausgangswertes mit nachfolgendem steilen Abfall.

DISKUSSION

=====

Die experimentelle Perfusion eines Pankreas-Duodenum-Präparates erscheint geeignet, zahlreiche physiologische und pathologische Phänomene des Pankreas zu beobachten. Aus den Versuchsergebnissen wird deutlich, daß das isolierte, denervierte Organ in der Lage ist, normale, physiologische Reize zu beantworten; es zeigt sich jedoch, daß die Funktionstüchtigkeit des Präparats, zumindest unter den hier gewählten Bedingungen, zeitlich stark limitiert ist.

Als hartnäckige und immer wiederkehrende Schwierigkeiten erweisen sich hierbei, wie oben bereits erwähnt, ansteigende Blutdruckwerte, zunehmende Ausbildung von Ödemen und nicht zuletzt ein sich ständig vermindern-der, venöser Rückfluß. Es liegt der Schluß nahe, die gemeinsame Ursache dieser Schwierigkeiten in der Entwicklung einer vaskulären Resistenz zu suchen. BELZER et al. weisen mit Gefrierschnitten während Nierenperfusionen Emboli verschiedenen Ursprungs nach: bei Verwendung von reinem Plasma als Perfusat entstehen Emboli, die sich als Folge von geringen pH- und Temperaturänderungen aus denaturierten Lipoproteinen herleiten; bei der Perfusion mit Vollblut ergibt sich zusätzlich das Problem der Zellaggregation (2). Wir verwenden bei unseren Versuchen Vollblut, dem zur Hälfte Haemacel zugesetzt wird; es ist wahrscheinlich, daß sich trotz zwischengeschaltetem Filter die Bildung von Mikroemboli nicht vermeiden läßt. HOLLENBERG et al. berichten außerdem über vasokonstriktorische Substanzen,

die während einer extrakorporalen Perfusion unter Verwendung eines bubble oxygenators, wie er auch in unserer Versuchsanordnung zu finden ist, in das Perfusat entlassen werden; man nimmt an, daß es sich hierbei um Serotonin und Histamin handelt (14). Nicht zuletzt sind POPPER et al. der Meinung, daß es durch die chirurgische Manipulation nicht selten zu einer Veränderung der Vasomotorenaktivität im Sinne einer Konstriktion kommt (26). All diese Faktoren reduzieren den kapillären Flow; die Folgen sind Gewebehypoxie, anaerober Stoffwechsel, metabolische Acidose und schließlich eine zelluläre Schwellung, die ihrerseits die kapilläre Resistenz weiter verstärkt; es entwickelt sich ein circulus vitiosus, der im Zelltod enden muß.

Eine Dauerperfusion strebt die Nachahmung der natürlichen Durchblutung an, also die dauernde Versorgung mit Sauerstoff und Nahrung und den kontinuierlichen Abtransport von Stoffwechselschlacken. Man ist versucht, den naheliegenden Schluß zu ziehen, daß die Durchströmung des Transplantats mit oxygeniertem Blut bei Normothermie die beste Methode hierzu sei. Unsere Versuche haben jedoch gezeigt, daß die praktische Durchführung auf zahlreiche Probleme stößt, die den Erfolg zeitlich begrenzen. In einer Arbeit von LARGIADER (18) wird die Meinung vertreten, daß wir heute weder die nötigen physiologischen Kenntnisse, noch die erforderlichen apparativen Einrichtungen besitzen, um eine solche Perfusion über eine längere Frist verwirklichen zu können; als derzeit erfolversprechendste Konservierungsprinzipien werden Hypothermie und Sauerstoffüberdruck

angegeben (18, 16); hierbei ergibt sich die Möglichkeit, plasma- und erythrozytenarme Perfusate zu verwenden.

Bei unseren Versuchen stellt sich in einigen Fällen nach Belastung mit verschiedenen Sekretionsreizen ein deutlicher Blutdruckabfall ein. Es ist anzunehmen, daß dieser Effekt in einem Zusammenhang mit der Pankreassekretion steht. In einem Bericht von HARPER et al. (9) wird diese Vermutung bestätigt und auf eine vorübergehende Vasodilatation bei gleichzeitig erhöhtem Flow hingewiesen. Andere Autoren (24) sind jedoch der Ansicht, daß die Vasodilatation durch unreines oder wieder kontaminiertes Sekretin bzw. Pankreozymin zustande kommt und völlig unabhängig vom Sekretionseffekt sei. Gegen dieses Argument spricht, daß bei einigen unserer Fälle nach Glucosebelastung ein Blutdruckabfall bei gleichzeitiger Sekretionssteigerung zu verzeichnen ist; dafür spricht aber, daß dieses Phänomen bei relativ wenig Versuchen beobachtet werden kann.

Die rege Darmperistaltik kann als Zeichen einer guten Funktionstüchtigkeit des Präparates angesehen werden; das Sistieren derselben als beginnender Funktionsverlust. HOLLENBERG et al. (14) beobachten bei Verwendung von künstlich oxygeniertem Blut eine sofortige Hyperperistaltik im Kaninchenjejunum. Es erscheint uns nicht wahrscheinlich, daß dies bei unseren Versuchen zutrifft (6).

Aus technischen Gründen war es nicht möglich den Pankreashauptgang zu kanülieren; bei weiteren Versuchen sollte dies unbedingt in der Weise, wie bei BERGAN

et al. (3) beschrieben, erfolgen, um Pankreas- und Duodenalsekret getrennt auffangen zu können. Die blut- und mucosareichen Beimengungen stammen sicher zum allergrößten Teil vom Duodenum und nicht vom Pankreas (16). Embolie und venöse Thromben führen auch am Duodenum, wie bereits beschrieben, zu Veränderungen, die zu einem Rückstau mit nachfolgenden Ödemen, Nekrosen und Filtration in Richtung Darmlumen führen; dabei sind am Ende der Versuche meist große Mengen Duodenalsaft zu beobachten bei gleichzeitig stark reduziertem venösem Rückfluß. Aus welchen Gründen dieser Zustand bei 8 Versuchen schon erheblich früher eintritt, kann nicht geklärt werden. Die veränderte Viskosität des Duodenalsaftes ist dem Gehalt an Enzymen (25) und Mucosabeimengungen zuzuschreiben.

Zum besseren Verständnis der Diskussion der Pankreasfunktionsprüfungen erscheint uns an dieser Stelle angebracht, den Mechanismus der exokrinen Pankreassekretion nach der neueren Literatur (5, 7, 11, 12, 13, 20, 21, 23, 24, 28) kurz darzustellen. Die Funktion des exokrinen Pankreas wird durch neurale und humorale Faktoren gesteuert. Die Hormone Sekretin und Pankreozymin nehmen hierbei eine Schlüsselposition ein. Sekretin findet sich in der Mucosa des oberen Intestinums und wird besonders bei Passage von saurem Chymus in die Blutbahn sezerniert; es induziert in den acinären Zellen des Pankreas die Produktion eines volumen- und bikarbonatreichen Sekrets. Pankreozymin, das ebenso in der Duodenalmucosa vorliegt, wird besonders durch fettreichen Chymus freigesetzt und induziert normalerweise die Produktion eines volumenarmen, aber enzymreichen Sekrets. Es ist naheliegend,

daß sich die i.v.-Applikation dieser beiden Hormone hervorragend dazu eignet, die Funktionstüchtigkeit eines transplantierten oder, wie in unseren Versuchen, extrakorporal perfundierten Organs zu überprüfen. Über die Rolle der neuralen Faktoren scheint noch keine völlige Klarheit zu bestehen. Sicher ist, daß sie einen nicht unbedeutenden Einfluß auf die exokrine Pankreasfunktion haben: Vagotomie, Ganglienblockade und Atropin zeigen eine deutliche Sekretionsverminderung; Stimulierung eines denervierten Pankreas mit Sekretin und Acetylcholin ergibt eine stärkere Sekretion als nur mit Sekretin. Eine vagale Stimulierung setzt Acetylcholin frei; man nimmt an, daß dadurch das Pankreas gegenüber Sekretin- und Pankreozyminreizen sensibilisiert wird und auf diesem Wege eine vermehrte exokrine Sekretion zustande kommt. Der sympathischen Innervation scheint eine geringfügige Bedeutung zuzukommen.

Der Duodenalsaft setzt sich etwa je zur Hälfte aus Pankreassekret und Duodenalsekret zusammen (19). Die erhöhte Duodenalsaftproduktion nach Stimulierung ist jedoch allein der vermehrten Ausscheidung von Pankreassekret zuzuordnen; BLICKENSTAFF et al. (28) haben hierzu nachgewiesen, daß Darmmucosa oder Brunnersche Drüsen durch Sekretin nicht stimuliert werden können. Der durchschnittliche Sekretvolumenanstieg nach Stimulierung korreliert in unseren Versuchen zum großen Teil mit dem anderer Autoren unter ähnlichen Bedingungen (9, 28); er sollte nach HIMAL et al. (13) 300 % der Basalsekretion erreichen; bei demselben Autor erreicht er aber nur 100 %; bei SEDDON et al. (28) 150 %; bei uns 225 %. Pankreozymin löst in diesem Zusammenhang bei Versuchen weniger Autoren

gar keine Reaktion aus (28), bei anderen aber doch (24), wenn sie auch nicht die Werte nach Sekretin-stimulierung erreicht; unser Wert liegt bei 120 %, also um etwa 100 % niedriger als der Sekretinwert. Dieses Verhältnis entspricht weitgehend den Werten der normalen Pankreasphysiologie. Die Istwerte der Sekretinkurve liegen allerdings unter den Sollwerten. Die Ursache hierfür ist mit großer Wahrscheinlichkeit in dem Umstand zu suchen, daß es sich hier um ein isoliertes, denerviertes Organ handelt, dessen Funktion dadurch beeinträchtigt zu sein scheint (28, 12).

Nach Sekretinapplikation steigt der pH-Wert im Duodenalsaft in der Regel an (27); dies zeigen auch unsere Versuchsergebnisse. Der pH-Wert-Anstieg ist als Folge der Sekretion eines bikarbonathaltigen Pankreassekretes zu interpretieren. Das pH des reinen Sekrets liegt normalerweise zwischen 7,0 und 8,7 (5, 11, 25); da es sich in unseren Versuchen mit Duodenalsekret durchmischt, ergeben sich niedrigere Werte. Die Ursache des zwischenzeitlichen pH-Abfalls ist unklar und kann nicht gedeutet werden.

Die Amylaseaktivität zeigt nach Applikation beider Hormone deutlich eine Zunahme; dabei liegt die Amylasekonzentration im Duodenalsaft nach Pankreozymin-gabe um 55 % höher als nach Sekretin; dem entspricht die Auffassung, daß Pankreozymin eine stärkere Proteinausschüttung verursacht als Sekretin (24, 25, 27). SEDDON et al. berichten u.a. über das Amylaseverhalten nach Pankreozyminstimulierung bei Hunden mit einer Scott-Fistel; es zeigte sich ein Anstieg um 400 %, bei transplantierten Organen um nur 75 %, bei unseren

Versuchen um 225 %; der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist sicher auch wieder hier in der Eigenschaft der Denervierung zu suchen (20, 21). Nach einem Sekretinreiz steigt die Amylasekonzentration mit 175 % relativ hoch an; dazu ist zu sagen, daß die in der Literatur erscheinenden (10), normalerweise niedrigeren Werte fast durchweg von Messungen am normal funktionierenden Menschenpankreas oder transplantierten Tierpankreas stammen. In unseren Versuchen ist aber das Pankreas, wie schon erwähnt, einer besonderen Situation ausgesetzt. Dies wird durch BRIDGEWATER et al. (4) insofern bestätigt, als sie über ein Leberenzym berichten, das Sekretin sehr schnell inaktiviert. Das Fehlen der Leber bei unseren Versuchen kann demnach eine verlängerte Reizwirkung von Sekretin verursachen; der im Vergleich zur Pankreozyminkurve langsamere Anstieg mit nachfolgendem flachen Abfall der Amylasekonzentration wird ebenso in diesem Sinne interpretiert. Die relativ kürzere Wirkungsdauer des Pankreozyminreizes wird durch Untersuchungen von GREENGARD et al. (8) geklärt; sie beobachteten eine Inaktivierung von Pankreozymin nach Inkubierung im Serum.

Die Amylaseaktivität im Serum verhält sich ähnlich wie die im Duodenalsaft; es ergeben sich aber insgesamt etwas höhere Werte: der sekretinstimulierte Höchstwert liegt dabei um 110 %, der pankreozyminstimulierte um 40 % höher als der entsprechende Wert im Duodenalsaft. Die Erklärung hierfür kann nur die sein, daß Amylase im Gegensatz zu den anderen Pankreasfermenten nicht nur in den Zymogengranula, sondern auch im Zytoplasma gespeichert wird und somit bei den geringsten Milieustörungen

sofort ins Blut gelangen kann (25); es ist leicht einzusehen, daß dies bei einer künstlichen Perfusion der Fall ist, da hier physiologische Bedingungen nur in einer Annäherung erreicht werden. IDEZUKI et al. erachten aus diesem Grund die Messung der Amylaseaktivität für eine quantitative Erfassung der Pankreasfunktion als unbrauchbar; sie stellten außerdem größere arteriovenöse Differenzen der Amylasekonzentration fest (16).

Wie berichtet, wird bei einigen unserer Versuche eine Beziehung zwischen i.v.-Glucosebelastung und der Amylaseaktivität im Duodenalsaft beobachtet. HARPER et al. kommen zu dem gleichen Ergebnis; sie berichten über einen 10 %igen Anstieg/min. der Amylasekonzentration nach Verabreichung von Dextrose beim Menschen.(9). Ein anderer Autor (5) stellt einen 50 %igen Anstieg des Sekretvolumens nach Verabreichung von 1 Liter 5 %iger Glucose fest. Es scheint also so zu sein, daß eine Stimulierung des endokrinen Pankreas gleichzeitig eine gewisse Reaktion des exokrinen Pankreas auslöst oder aber Glucose vermehrt Sekretin und Pankreozymin freisetzt.

Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Das operativ isolierte Pankreas-Duodenum-Präparat von insgesamt 24 Hunden wird an ein künstliches Perfusionssystem angeschlossen und auf seine Funktion hin überprüft; als Kriterien hierfür werden gewählt:

1. Äußerer Aspekt: Ansteigende Blutdruckwerte, Ausbildung von Ödemen und verminderter venöser Rückfluß erweisen sich als Hauptprobleme der normothermen Perfusion unter Verwendung eines Perfusats aus Blut/Plasmaersatz-Gemisch.
2. Duodenalsaftproduktion nach humoraler Stimulierung: Sie erhöht sich nach einem Sekretinreiz um 225 %, nach einem Pankreozyminreiz um 120 % der Basalsekretion.
3. Amylaseaktivität nach humoraler Stimulierung: Die Amylasekonzentration im Duodenalsaft erhöht sich nach einem Sekretinreiz um 170 %, nach einem Pankreozyminreiz um 225 % der Basalsekretion. Die entsprechenden Serumwerte liegen etwas höher.

Außerdem zeigt sich in einigen Fällen nach Sekretin-gabe, Pankreozymingabe und Glucosebelastung ein deutlicher Blutdruckabfall. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen Glucosebelastung und Amylaseaktivität beobachtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das dener-

vierte und künstlich perfundierte Pankreas noch in der Lage ist, physiologische Reize zu beantworten; die Reizreaktionen erreichen allerdings nicht die Werte eines normal funktionierenden Organs; Denervierung und Fehlen der Leber scheinen hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen. Außerdem ist die Funktionstüchtigkeit unter den hier gewählten Perfusionbedingungen zeitlich stark limitiert.

Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr. G. Hegemann, danke ich für die großzügige Erlaubnis, daß ich in seiner Klinik die Untersuchungen zu dieser Arbeit vornehmen durfte.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. B. Husemann für die Überlassung des Themas und die vielen hilfreichen Ratschläge, die er mir bei den Versuchen und deren Auswertung erteilt hat.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S
=====

- (1) AMMANN, R. Fortschritte in der Pankreas-
funktionsdiagnostik
Experimentelle Medizin,
Band 22, 1967
- (2) BELZER, F.O. Isolated Perfusion of Whole
ASHBY, B.S. Organs
MAY, R.A. Organ Perfusion and Preser-
DUNPHY, J.E. vation
von John C. Norman, 1968
- (3) BERGAN, J.J. Ex-vivo Pancreas Perfusion
TEIXEIRA, E.D. Organ Perfusion and Preser-
CONN, J. vation
HAID, S. von John C. Norman, 1968
- (4) BRIDGEWATER, A.B. Secretin Inactivating Enzyme
KURAYANAGI, Y. in Liver
CHILES, T.H. Proc. Soc. Exp. Biol. &
NECHELES, H. Med., 110 : 852, 1962
- (5) CARTELL, R.B. Surgery of the Pancreas
WARREN, K.B. Saunders Comp., 1954
- (6) DREILING, D.A. The Measurement of Pancrea-
JANOWITZ, H.D. tic Secretory Function
The Exocrine Pancreas
von Ciba Foundation London,
1962
- (7) GOVAERTS, J.P. Role of Vagal Innervation
KIEKENS, R. on Pancreatic Secretion
Surgery, 63 : 942, 1968

- (8) GREENGARD, H.
GROSSMANN, M.J.
WOLTZ, J.R.
JOY, A.C. A Confirmation of the Presence of Pancreozymin in the Duodenal Mucosa
Science, 99 : 350, 1944
- (9) HARPER, A.A.
BLAIR, E.L.
SCRATCHERD, T. The Distribution and Physiological Properties of Pancreozymin
The Exocrine Pancreas
von Ciba Foundation London, 1962
- (10) HARPER, A.A.
HARPER, H.S. Pancreozymin, a Stimulant of the Secretion of Pancreatic Enzymes in Extracts of the Small Intestine
J. Physiol., 102 : 115, 1943
- (11) HAVERBACK, B.J. Exocrine Function of the Pancreas
The Journal of the American Med. Ass., 193 : 279, 1965
- (12) HAYAMA, T.
MAGEE, D.F.
WHITE, T.T. Influence of Autonomic Nerves on the Daily Secretion of Pancreatic Juice in Dogs
Annals of Surgery, 158 : 290, 1962
- (13) HIMAL, H.S.
GOODHEAD, M.B.
COLLE, E.
MACLEAN, C.D. Exocrine and Endocrine Functions of the Allografted Pancreas
Canad. Med. Ass. J., 100 : 422, 1969
- (14) HOLLENBERG, M.
PRUETT, R.
THAL, A. Vasoactive Substances Liberated by Prolonged Bubble Oxygenation
The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 45 : 402, 1963

- (15) HUSEMANN, B. Über ein Gerät zur Perfusion
von Kadavernieren
Urologe, 3 : 113, 1969
- (16) IDEZUKI, Y. Functional Testing and Allo-
GOETZ, F.C. transplantation of the Pre-
DIETZMANN, R.H. served Canine Pancreatic
KAUFMANN, S. Graft
LILLEHEI, R.C. Organ Perfusion and Preser-
 vation
 von John C. Norman, 1968
- (17) KLEIN, H.D. Die Transplantation von
FEDERMANN, H. Pankreas und Duodenum
STÄDTLER, K. Deutsches Medizinisches Jour-
 nal, 7 : 213, 1968
- (18) LARGIADER, F. Organkonservierung
 Langenbecks Arch. klin.
 Chir., 322 : 509, 1968
- (19) LARGIADER, F. Erhaltene exokrine Funktion
HEGGLIN, J. als Voraussetzung für den
JAKOB, A. Erfolg der Pankreastrans-
MEILI, H.U. plantation
 Helv. chir. Acta, 21 : 321,
 1968
- (20) LENNINGER, S.G. Effect of Gastric, Extragastric,
MAGEE, D.F. and Truncal Vagotomy on the
WHITE, T.T. External Secretion of the
 Pancreas in Dog
 Annals of Surgery, 162 : 1057,
 1965
- (21) MAGEE, D.F. Influence of the Parasympa-
FRAGOLA, L.A. thetic Innervation on the
WHITE, T.T. Volume of Pancreatic Juice
 Annals of Surgery, 161 : 15,
 1965

- (22) MOSER, R.
MEILI, H.U.
LARGIADER, F.
Die Ischämietoleranz des
Pankreas
Z. ges. exp. Med., 143 :
266, 1967
- (23) NAKAMURA, M
ENGLISH, G.
MAGEE, D.F.
Relationship between Pan-
creozymin and Cholinergic
Stimulation of Pancreatic
Secretion
Can. J. Physiol. Phamacol.,
47 : 33, 1969
- (24) NARDI, G.L.
GREEP, J.M.
CHAMBERS, D.A.
McCRAE, C.
SKINNER, D.B.
Physiologic Peregrinations
in Pancreatic Perfusion
Annals of Surgery, 158 :
830, 1963
- (25) PINCUS, J.I.
Embryology, Anatomy, and
Physiology of the Pancreas
Gastroenterology
von Henry L. Bockus, 1965
- (26) POPPER, H. L.
NECHELES, H.
RUSELL, C.
Transition of Pancreatic
Edema into Pancreatic Ne-
crosis
Surgery, Gynecology, and
Obstetrics, 87 : 79, 1949
- (27) SCHÖN, H.
RICO-IRLES, J.
HENNING, H.
Vergleichende Untersuchungen
von Pankreasprovokations-
mitteln
Klin. Wochenschrift, 40 :
15, 1962
- (28) SEDDON, J.A.
HOWARD, J.M.
The exocrine behavior of the
homotransplanted pancreas
Surgery, 59 : 226, 1966

LEBENS LAUF

Geburt: 2. 1. 1944 in Augsburg

Eltern: Kurt Reising, Ingenieur
Charlotte Reising, geb. Fande

Schulbildung: 1950 Einschulung in Augsburg-
Lechhausen
1965 Abitur am Jakob-Fugger-
Gymnasium in Augsburg

Hochschulbildung: WS 1965 Tiermedizin in München
SS 1966 bis SS 1968 Humanmedizin
in Erlangen
Oktober 1968 Physikum in Erlangen
WS 1968 Humanmedizin in Innsbruck
SS 1969 bis SS 1971 Humanmedizin
in Erlangen
Februar 1972 medizinisches Staats-
examen in Erlangen

Medizinalassistentenzeit: seit 1. 4. 1972 in der chirurgi-
schen Abteilung des Krankenhauses
Grafenau

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990